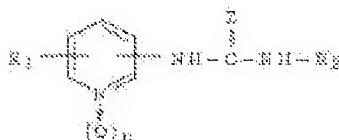


# ANTIOXIDIZING AGENT

**Publication number:** JP8175993 (A)  
**Publication date:** 1996-07-09  
**Inventor(s):** YAMAUCHI KENJI; MATSUNO SUMIO; IMADA MITSUAKI; NAKAMURA NORIFUMI  
+  
**Applicant(s):** GREEN CROSS CORP +  
**Classification:**  
- international: C07D213/75; A61K31/44; A61K31/4427; A61P1/00; A61P3/00; A61P13/02; A61P15/00; A61P29/00; A61P37/06; C07D213/76; C07D213/77; C07D213/81; C07D213/84; C07D213/89; C07D401/04; C07D401/12; C07D403/12; A61K31/44; A61K31/4427; A61P1/00; A61P3/00; A61P13/00; A61P15/00; A61P29/00; A61P37/00; C07D213/00; C07D401/00; C07D403/00; (IPC1-7): C07D213/75; C07D213/76; C07D213/77; C07D213/81; C07D213/84; C07D213/89; A61K31/44; A61K31/44; C07D401/04; C07D401/12; C07D403/12; C07D213/75; C07D233/56; C07D401/04; C07D207/16; C07D213/75; C07D401/12; C07D213/75; C07D317/36; C07D403/12  
- European:  
**Application number:** JP19940336555 19941221  
**Priority number(s):** JP19940336555 19941221

## Abstract of JP 8175993 (A)

**PURPOSE:** To obtain an antioxidizing agent containing an aminopyridine compound as an active ingredient, exhibiting an action for inhibiting the production of an active oxygen species and for catching the active oxygen species, low in toxicity, and useful for preventing and treating autoimmune diseases, inflammatory diseases, circulatory diseases, alimentary diseases, metabolic diseases, etc. **CONSTITUTION:** The antioxidizing agent contains an aminopyridine compound of the formula n is 0,1; z is S, NCN, CHNO<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> is CN, NR<sub>3</sub> R<sub>4</sub>, NHCOR<sub>3</sub> [R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> are H, (substituted) (cyclo)alkyl, etc., or R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> form a heterogeneous ring], etc.; R<sub>2</sub> is H, (substituted) (cyclo)alkyl (acid adduct salt) as an active ingredient, and can orally or parenterally be administered. The antioxidizing agent is preferably administered at a dose of 0.05-20mg/kg body weight/day (especially 0.1-4mg/kg body weight/day) in one to several portions a day.



.....  
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-175993

(43)公開日 平成8年(1996)7月9日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/44	ADD			
	ABC			
	ABE			
	ACJ			
	ACV			

審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 27 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平6-336555	(71)出願人	000137764 株式会社ミドリ十字 大阪府大阪市中央区今橋1丁目3番3号
(22)出願日	平成6年(1994)12月21日	(72)発明者	山内 健司 大阪府枚方市招提大谷二丁目25番1号 株式会社ミドリ十字中央研究所内
		(72)発明者	松野 純男 大阪府枚方市招提大谷二丁目25番1号 株式会社ミドリ十字中央研究所内
		(72)発明者	今田 光昭 大阪府枚方市招提大谷二丁目25番1号 株式会社ミドリ十字中央研究所内
		(74)代理人	弁理士 廣瀬 孝美

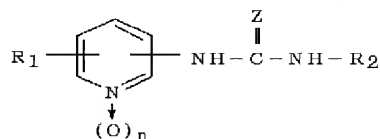
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗酸化剤

(57)【要約】

【目的】 アミノピリジン系化合物を有効成分とする抗酸化剤を提供することを目的とする。

【構成】 本発明の抗酸化剤は、下記一般式

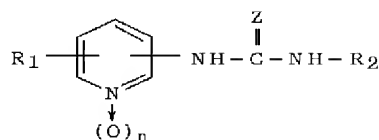


(式中、nは0又は1を示す。ZはS、NCN又はCHNO<sub>2</sub>を示す。R<sub>1</sub>はCN、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>等を示す。R<sub>2</sub>はH、置換されていてもよいアルキル又はシクロアルキルを示す。R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、同一又は異なって、各々、H、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル等を示す。)で表わされるアミノピリジン系化合物又はその酸付加塩を有効成分として含有することからなる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



(式中、nは0又は1を示す。ZはS、NCN又はCHNO<sub>2</sub>を示す。R<sub>1</sub>はCN、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、NHNr<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、NHCONHR<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>又はSR<sub>3</sub>を示す。R<sub>2</sub>はH、置換されていてもよいアルキル又はシクロアルキルを示す。R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、同一又は異なって、各々、H、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、置換されていてもよいアシル又はアルコキシカルボニルを示し、またR<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は結合する窒素原子と共に他のヘテロ原子を介し又は介することなしにヘテロ環を形成してもよい。)

で表わされるアミノピリジン系化合物又はその酸付加塩を有効成分とする抗酸化剤。

【請求項2】 R<sub>1</sub>が、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>（式中、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は上記と同じ）である請求項1記載の抗酸化剤。

【請求項3】 R<sub>1</sub>が、NHNr<sub>3</sub>R<sub>4</sub>（式中、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は上記と同じ）である請求項1記載の抗酸化剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明是一群のアミノピリジン系化合物又はその酸付加塩を有効成分とする抗酸化剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】新しいメディエーターとして、白血球をはじめとする種々の細胞・組織で産生される活性酸素種が注目を浴びている。活性酸素種には、スーパーオキシドアニオン(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)、過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)、ヒドロキシラジカル(HO・)、一重項酸素(<sup>1</sup>O<sub>2</sub>)があり、脂肪酸と反応してできるペルオキシラジカル(LOO・)、アルコキシラジカル(LO・)、脂質ペルオキシド(LOOH)なども広義には包含される。この活性酸素種は自己防衛的因子であると同時に細胞障害性因子でもあり、活性酸素種の過剰生産・蓄積による組織障害が、自己免疫疾患、炎症性疾患、循環器系疾患、消化器系疾患、代謝性疾患などに深く関与していることが近年明らかにされつつある。例えば、酸素の一電子還元体であるスーパーオキシドアニオン、それから生ずるヒドロキシラジカルによる細胞内の標的分子(例えば、脂質、蛋白質、DNA等)の酸化が老化及び各種疾患(例えば、癌、動脈硬化、肝硬変、アルツハイマー型痴呆等)の発生と密接な関係を有していることが示唆されている。

【0003】上述の活性酸素種は、キサンチン酸化酵素

等の酸化酵素、電子伝達蛋白質、放射線照射、紫外線照射等により生成するが、通常、酵素による不均化や生体内抗酸化剤による捕捉などにより生体内における活性酸素種は著しく低濃度に抑制されている。しかし、酵素活性の低下など生体内の消去機能が低下すると、活性酸素種が消去されず、活性酸素種により酸化された化合物が蓄積するなどして、上記の組織障害をもたらすものと推察されている。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】かかる背景のもとに、活性酸素種の生成抑制、捕捉作用を有する抗酸化剤の開発が盛んに行われているが、未だ満足できるようなものは得られていない。このような問題点から、本発明者等は、活性酸素種の生成抑制・捕捉作用に優れた抗酸化剤を見出すべく種々研究を重ねた結果、既に出願人が特開平5-294935号公報において循環器用剤として有用であることを報告した一群のアミノピリジン系化合物又はその酸付加塩が優れた抗酸化作用を有することを見出した。本発明はかかる知見に基づいてなされたもので、本発明は抗酸化剤を提供することを目的とする。

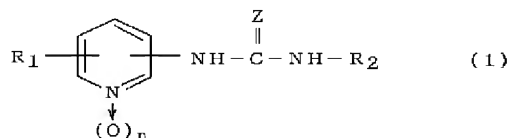
## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は下記一般式

(1)

## 【0006】

【化2】



【0007】(式中、nは0又は1を示す。ZはS、NCN又はCHNO<sub>2</sub>を示す。R<sub>1</sub>はCN、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、NHNr<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、NHCONHR<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>又はSR<sub>3</sub>を示す。R<sub>2</sub>はH、置換されていてもよいアルキル又はシクロアルキルを示す。R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、同一又は異なって、各々、H、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、置換されていてもよいアシル又はアルコキシカルボニルを示し、またR<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は結合する窒素原子と共に他のヘテロ原子を介し又は介することなしにヘテロ環を形成してもよい。)で表わされるアミノピリジン系化合物又はその酸付加塩を有効成分とする抗酸化剤である。

【0008】一般式(1)で表される化合物において、アルキルとしては低級アルキルが好ましく、炭素数1〜7のアルキルが好ましい。直鎖型、分岐型のいずれでもよく、具体的にはメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル等が例示される。R<sub>2</sub>において、好ましくは分

岐型のアルキル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルプロピル等がよい。また、アルキルは水酸基、アミノ基等で置換されていてもよい。

【0009】シクロアルキルとしては炭素数5～10のシクロアルキルが好ましい。シクロアルキルには、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等で例示されるモノシクロアルキルの他に、ビスシクロアルキル、トリシクロアルキル、ポリシクロアルキル等も包含され、ビスシクロアルキルとしてはノルボルニル、ピナニル、ビスシクロ[2, 2, 2]オクチル等、トリシクロアルキル及びポリシクロアルキルとしてはアダマンチル等が例示される。なお、シクロアルキルはアルキル基等で置換されていてもよい。R<sub>2</sub>において、好ましくは、シクロアルキルや、ノルボルニル、ピナニル、ビスシクロ[2, 2, 2]オクチル等で例示されるビスシクロアルキルがよい。アリールとしてはフェニル、ナフチル等が例示される。アリールは、アルキル、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ等で置換されていてもよい。

【0010】アシルとしては脂肪族アシル及び芳香族アシルのいずれでもよい。アシルが脂肪族アシルの場合は低級アシルであることが好ましく、炭素数2～5のアシルがより好ましい。直鎖型、分岐型のいずれでもよく、具体的にはアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、ピバロイル等が例示される。アシルは、アミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、カルボキシ、ヘテロ環基等で置換されていてもよく、低級アルコキシカルボニルアミノの低級アルコキシカルボニル部分及びヘテロ環基としては後記のものが例示される。かかる置換基を有するアシルとしては、例えば、グリシル、アラニル、バリル、プロリル、メチオニル、アスパルチル、グルタミル、ヒスチジル、N-エトキシカルボニルアラニル、N-tert-ブトキシカルボニルアラニル等が例示される。また、芳香族アシルとしてはベンゾイル、ナフトイル、トルオイル等が例示される。

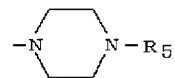
【0011】アルコキシカルボニルとしては、アルコキシ部分が低級アルコキシであるアルコキシカルボニルが好ましく、炭素数1～4のアルコキシであることがより好ましい。当該アルコキシ部分は直鎖型、分岐型のいずれでもよい。具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等が例示される。また、アルコキシ部分は芳香族アルコキシであってもよい。アルコキシ部分が芳香族アルコキシであるアルコキシカルボニルとしては、具体的には、ベンジルオキシカルボニル等が例示される。

【0012】また、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びそれらが結合する窒素原子で形成されるヘテロ環としては、R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>でアルキレン又はアルケニレンを構成して形成されるヘテロ環が挙げられる。当該アルキレンとしては炭素数1～4のアルキレンであることが好ましく、直鎖型、分岐型のい

ずれでもよい。具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、1, 2-ジメチルエチレン等が例示される。また、アルケニレンとしては、1-ブテニレン、1, 3-ブタジエニレンなどが例示される。これらのヘテロ環基の具体例としては、例えば、ピロリジニル、ピペリジノ、ピロリニル、ピロリル等が挙げられる。また、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びそれらが結合する窒素原子と共にヘテロ原子（例えば、窒素、酸素、硫黄等）を介してヘテロ環を形成してもよく、これらのヘテロ環基としては、例えば、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリル、ピラゾリジニル等が挙げられる。特に、イミダゾリル又は一般式

【0013】

【化3】



【0014】(式中、R<sub>5</sub>はH、アルキル、シクロアルキル、アシル、アリール又はアルコキシカルボニルを示す)で表わされる基が好ましい。R<sub>5</sub>のアルキル、シクロアルキル、アシル、アリール及びアルコキシカルボニルとしては前記の置換基が例示される。

【0015】置換基R<sub>1</sub>と置換基-NH-C(=Z)-NHR<sub>2</sub>のピリジン骨格に対する結合位置の組合せとしては、(6位, 3位)若しくは(2位, 5位)の組合せ、又は(4位, 3位)若しくは(4位, 5位)の組合せが好ましい。また、置換基R<sub>1</sub>については、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>又はNHNHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>(式中、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は前記と同じ)で表される基が好ましい。なお、一般式(1)で表される化合物が分子内に不斉炭素を有する場合、当該不斉炭素に基づく光学異性体、それらの混合物の全てを本発明は包含する。

【0016】一般式(1)で表される化合物は種々の方法により合成することができ、例えば、特開平5-294935号公報に記載の方法により調製することができる。また、一般式(1)で表される化合物の酸付加塩としては、薬理学的に許容され得る無毒性のものであれば特に制限されず、例えば、無機酸との塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩等)、有機酸との塩(酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩等)などが挙げられる。

【0017】本発明の抗酸化剤は、一般式(1)で表される化合物又はその酸付加塩を、適宜の薬理的に許容される添加剤(例えば、担体、賦形剤、希釈剤等)等製薬上必要な成分と混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤等の態様で医薬組成物とし、経口的又は非経口的に投与することができる。上記製剤中には一般式(1)で表される化合物及びその酸付加塩はその有効量が配合される。投与量は投与ルート、症状、患者の体重

あるいは年齢等によっても異なるが、例えば、成人の患者に経口投与する場合は、0.05~20mg/Kg体重/日、特に0.1~4mg/Kg体重/日を1日1~数回に分けて投与するのが望ましい。

#### 【0018】

【発明の効果】本発明の抗酸化剤は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ヒト等）に対して優れた活性酸素種の生成抑制・捕捉作用を示し、かつ低毒性である。従って、活性酸素種による過酸化物質（例えば、過酸化脂質等）生成が要因となる自己免疫疾患、炎症性疾患、循環器系疾患、消化器系疾患、代謝性疾患等の予防・治療に有用である。特に、本発明の抗酸化剤が、糖尿病や老化、動脈硬化に伴う生理的障害を引き起こす物質として注目を集めている糖化蛋白変成物質（advanced glycation endproducts）の生成阻害作用を有していることは、とりわけ糖尿病性神経症、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、白内障等の糖尿病性合併症、動脈硬化症、その他老化によって引き起こされる種々の疾患の予防・治療剤としての有用性を高めている。

#### 【0019】

【実施例】以下、参考例及び試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

#### 参考例1

##### （4-アミノ-3-ピリジル）チオウレア塩酸塩

表1

参考例 番 号	R	イソチオシアネート (g, mmol)	反応時間 (hr)	収 率 (%)	精製法
2	Me*	(5.0, 68.7)	14	84	A
3	Et	(4.8, 55.0)	21	定量的	B
4	n-Pr	(1.8, 18.3)	5日	76	B
5	n-Bu	(6.3, 55.0)	42	定量的	B
6	t-Bu	(6.3, 55.0)	7日	83	C
7	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	(7.7, 55.0)	40	83	C
8	CH(CH <sub>3</sub> )C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(4.1, 28.8)	5日	86	C

\*：ジアミノピリジン（3 g, 27.5mmol）を使用した。

A：濃縮残渣にエーテル（20ml）を加え生じた沈澱を濾取した。

B：濃縮残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 400 g / メタノール）にて精製した。

C：析出した粉末を濾取した。

【0022】以下に、参考例2~8で得られた化合物の物性及び塩の製法を示す。

#### 参考例2

##### （a）N-（4-アミノ-3-ピリジル）-N'-メチルチオウレア

IR (KBr) : 3200, 1620, 1540, 1260cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> : MeOH-d<sub>4</sub> = 4 : 1) δppm : 8.02(1H, d, J=5.6Hz), 8.00(1H, s), 6.68(1H, d, J=5.6Hz), 3.07(3H, s)

##### （b）N-（4-アミノ-3-ピリジル）-N'-メチルチオウレア塩酸塩

N-（4-アミノ-3-ピリジル）-N'-メチルチオ

濃塩酸30mlを氷冷し、3, 4-ジアミノピリジン（10.0 g, 91.6mmol）を加えた。その後50-60℃で10-15分加温したのち過剰の塩酸を減圧留去、残渣に15mlの水に溶解したチオシアン酸アンモニウム（13.1g, 0.17mol）を加えて80℃にて4時間反応させた。室温に冷却し、析出した固体を濾取、固体を水、アセトンで洗浄し乾燥させ白色固体を得た（16.0g）。

IR (KBr) : 3250, 3100, 3000, 1630cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δppm : 9.67(1H, s), 8.40(1H, s), 8.04(1H, d, J=6.8Hz), 8.35-7.45(4H, brs), 6.96(1H, d, J=7.2Hz)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δppm : 183.18, 156.00, 138.48, 137.10, 121.02, 109.43

#### 【0020】参考例2~8

【一般的手順】3, 4-ジアミノピリジン（2 g, 18.3mmol）を窒素雰囲気下、無水ピリジン10mlに懸濁させた。この中に室温下、下記表1に示されるイソチオシアネート（R-NCS）を滴下し、攪拌した。反応混合物はピリジンを減圧留去した後精製を行った。尚、R = t-Bu, cyclo-Hex, CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>の誘導体の場合は、生成物が白色粉末として析出したのでこれを濾取した後、洗浄（エーテル）、乾燥を行った。表1に反応条件、精製法及び収率を示す。

#### 【0021】

##### 【表1】

ウレア（1.02g, 5.60mmol）に、メタノール10mlを加え均一溶液とした後、塩酸-エタノール（1.75N, 3.2ml）を氷冷下滴下し1時間攪拌した。反応混合物から生じた沈澱の濾取を行い、結晶乾燥器を用いジクロロメタン還流温度にて乾燥を行い白色粉末として一塩酸塩（816mg）を得た。

m.p. 278-280℃

IR (KBr) : 3200, 1640, 1550, 1250cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) δppm : 8.14(1H, s), 8.04(1H, dd, J=1.0Hz, 7.0Hz), 7.03(1H, d, J=7.0Hz), 3.04(3H, s)

<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O) δppm : 184.66, 160.69, 143.1

6, 141.35, 121.83, 112.84, 34.32

【0023】参考例3

N-(4-アミノ-3-ピリジル)-N'-エチルチオウレア

白色粉末

I R (KBr): 3200, 1640, 1540 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 9.20 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=5.8Hz), 6.70 (1H, d, J=5.8Hz), 6.28 (2H, s), 3.45 (2H, q, J=6.3Hz), 1.10 (3H, t, J=7.1Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 181.73, 152.89, 143.21, 141.65, 120.76, 109.45, 38.88, 14.02

【0024】参考例4

N-(4-アミノ-3-ピリジル)-N'-n-プロピルチオウレア

白色粉末

I R (KBr): 3200, 1620, 1530, 1260 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 8.71 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=5.5Hz), 7.51 (1H, s), 6.62 (1H, d, J=5.5Hz), 5.70 (2H, s), 3.39 (2H, m), 1.54 (2H, sext, J=7.2Hz), 0.87 (3H, t, J=7.4Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 181.66, 150.47, 148.93, 147.22, 119.95, 109.72, 45.91, 21.85, 11.31

【0025】参考例5

N-(4-アミノ-3-ピリジル)-N'-n-ブチルチオウレア

白色粉末

I R (KBr): 3200, 1620 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 9.50 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=6.1Hz), 6.91 (2H, s), 6.83 (1H, d, J=6.1Hz), 3.45 (2H, m), 1.59-1.25 (4H, m), 0.90 (3H, t, J=7.2Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 182.13, 152.78, 143.33, 141.83, 120.98, 109.52, 43.89, 30.64, 9.68, 13.81

【0026】参考例6

(a) N-(4-アミノ-3-ピリジル)-N'-t-ブチルチオウレア

白色粉末

I R (KBr): 3500, 2950, 1620, 1530, 1270 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 8.53 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=5.5Hz), 7.22 (1H, s), 6.61 (1H, d, J=5.5Hz), 5.70 (2H, s), 1.47 (9H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 181.02, 150.44, 149.26, 147.06, 120.66, 109.75, 52.72, 28.67

(b) N-(4-アミノ-3-ピリジル)-N'-t-ブチルチオウレア二塩酸塩

N-(4-アミノ-3-ピリジル)-N'-t-ブチルチオウレア (962mg, 4.29mmol) に水5mlを加えて懸濁させた。この中に、1N-塩酸水溶液8.58mlを加え均一溶液になるまで湯浴にて加熱した後、水を減圧留去した。得られた白色結晶は結晶乾燥器を用いジクロロメタン還流温度にて乾燥を行い白色粉末として二塩酸塩 (1.12g) を得た。

m.p. >250°C

I R (KBr): 3150, 1640, 1550, 1260 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 9.65 (1H, s), 8.46 (2H, s), 8.02 (1H, d, J=7.6Hz), 6.96 (1H, d, J=7.6Hz), 1.49 (9H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 180.73, 155.74, 138.16, 136.43, 121.08, 109.20, 53.00, 28.42

【0027】参考例7

N-(4-アミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア

白色粉末

I R (KBr): 3400, 1640, 1560 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 9.70 (1H, s), 8.58 (1H, d, J=7.6Hz), 8.51 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=6.7Hz), 7.91 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=6.7Hz), 1.91 (2H, m), 1.70-1.56 (3H, m), 1.26 (5H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 180.83, 155.54, 138.16, 136.98, 121.24, 109.25, 52.48, 31.74, 24.21, 25.17

【0028】参考例8

N-(4-アミノ-3-ピリジル)-N'-(1,2,2-トリメチルプロピル)チオウレア

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 8.66 (1H, b s), 7.96 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=5.5Hz), 7.13 (1H, d, J=8.6Hz), 6.62 (1H, d, J=5.5Hz), 5.67 (2H, bs), 4.29 (1H, m), 1.05 (3H, d, J=6.7Hz), 0.90 (9H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 181.81, 150.22, 148.88, 147.06, 120.51, 109.67, 57.46, 34.33, 26.19, 15.24

【0029】参考例9

(a) 4-クロロ-3-ニトロピリジン

4-ヒドロキシ-3-ニトロピリジン (7.0g, 50.0mmol) にオキシ塩化リン (25ml, 0.27mol) を加え、80-90°Cにて1.5時間反応させた。オキシ塩化リンを減圧留去し、残渣に氷約100gを入れて28%アンモニア水を滴下してpHを7とし、水100mlを加えてジクロロメタン200mlで3回抽出し、ジクロロメタン層を乾燥後、減圧留去して黄色液体を得た (7.75g, 収率97.8%)。

【0030】(b) 3-ニトロ-4-メチルアミノピリジン

4-クロロ-3-ニトロピリジン (2.3g, 15.3mmol) の

ジオキサン溶液(5ml)に、メチルアミン塩酸塩(1.55g, 22.9mmol)及び炭酸カリウム(4.22g, 30.5mmol)を加え、還流下1.5時間、室温下15時間、更に還流下3時間攪拌した。セライト汙過後、汙液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム)に付して精製し、目的物を1.52g得た。

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3400, 2980, 1620, 1370cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 3.07 (3H, d, J=4.0Hz), 6.72 (1H, d, J=6.0Hz), 8.16 (1H, brs), 8.33 (1H, d, J=6.0Hz), 9.21 (1H, s)

(c) 3-アミノ-4-メチルアミノピリジン

3-ニトロ-4-メチルアミノピリジン1.5gのエタノール溶液10mlに酸化白金150mgを入れ、水素雰囲気下、室温で7.5時間攪拌した。酸化白金を汙去し、汙液を濃縮し茶色粗結晶の目的物(962mg, 収率80%)を得た。

【0031】(d) N-(4-メチルアミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア

3-アミノ-4-メチルアミノピリジン(950mg, 7.71mmol)のDMF(5ml)溶液に、シクロヘキシルイソチオシアネート(1.09ml, 7.71mmol)を加え、室温下1時間、120℃で3時間攪拌した。溶媒を除去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、再結晶して、肌色結晶として目的物を98mg得た。

m.p. >250℃

IR (KBr): 3500~3000, 2920, 1600cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 1.0-2.1 (10H, m), 2.89 (3H, d, J=4.0Hz), 4.1-4.4 (1H, m), 4.93 (1H, d, J=4.0Hz), 5.72 (1H, d, J=6.0Hz), 6.56 (1H, d, J=6.0Hz), 7.65 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=6.0Hz)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 24.5, 25.1, 28.7, 32.2, 53.8, 105.2, 118.0, 147.4, 149.0, 151.7, 179.9

【0032】参考例9-(b)のメチルアミンの代わりに、t-ブチルアミン(参考例10)、シクロヘキシルアミン(参考例11)及びジエチルアミン(参考例12)を用いて、それぞれ対応する4-置換アミノ-3-ニトロピリジン化合物を得た後、参考例9-(c)及び(d)の方法に準じて、対応する下記のアミノピリジン化合物を得た。

【0033】参考例10

N-(4-t-ブチルアミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア

m.p. 216-218℃

IR (KBr): 3500-3100, 2950, 2900, 1610cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 1.0-2.1 (19H, m), 4.1-4.4 (1H, m), 4.87 (1H, s), 6.78 (1H, d, J=6.0Hz), 8.05 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 24.6, 24.7, 29.1, 32.5, 51.4, 54.0, 107.3, 118.9, 149.5, 180.3

【0034】参考例11

N-(4-シクロヘキシルアミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア

m.p. 157-159℃

IR (KBr): 3500-3000, 2900, 2800, 1600cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 1.0-2.1 (20H, m), 3.2-3.4 (1H, m), 4.1-4.4 (1H, m), 4.70 (1H, d, J=8.0Hz), 5.72 (1H, brs), 6.57 (1H, d, J=6.0Hz), 7.50 (1H, brs), 8.09 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=6.0Hz)

【0035】参考例12

N-(4-ジエチルアミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア

m.p. 119-121℃

IR (KBr): 2900, 2800, 1595cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 1-2.5 (16H, m), 3.33 (4H, q), 4.1-4.4 (1H, m), 6.00 (1H, d, J=8.0Hz), 6.76 (1H, d, J=6.0Hz), 7.87 (1H, brs), 8.21 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=6.0Hz)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 12.7, 24.7, 25.3, 32.6, 45.1, 112.8, 54.2, 121.9, 148.9, 150.1, 151.0, 179.4

【0036】参考例13

(a) 4-(1-イミダゾリル)-3-ニトロピリジン

1, 4-ジオキサン10mlに4-クロロ-3-ニトロピリジン(2.00g, 12.6mmol)とイミダゾール(2.25g, 33.0mmol)を溶解し、トリエチルアミン2mlを加えて90-100℃にて1.5時間反応後溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ジクロロメタン:メタノール=10:1 v/v)で精製し、黄色液体を得た(2.31g, 収率96.4%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 9.32 (1H, s), 9.00 (1H, d, J=5.3Hz), 8.08 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=5.3Hz), 7.53 (1H, s), 7.16 (1H, s)

【0037】(b) 3-アミノ-4-(1-イミダゾリル)ピリジン

エタノール20mlに4-(1-イミダゾリル)-3-ニトロピリジン(2.10g, 11.0mmol)を溶解し、窒素置換したのち10%パラジウム-炭素0.25gを加えて水素に置換したのち室温下3日間攪拌水素添加した。パラジウム-炭素を汙過して除きエタノールで洗浄、汙液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ジクロロメタン:メタノール=8:1-6:1 v/v)で精製し、淡茶色固体を得た(1.62g, 収率91.6%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 8.25 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=5.1Hz), 7.44 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=5.1Hz), 5.50-5.20 (2H, brs)

【0038】(c) N-[4-(1-イミダゾリル)-3-ピリジル]-N'-シクロヘキシルチオウレア

3-アミノ-4-(1-イミダゾリル)ピリジン(1.00 g, 5.95mmol)をDMF 5mlに溶解し、シクロヘキシルイソチオシアネート(2.5ml, 17.63mmol)を加えた。室温下4日反応したのち反応液を直接カラムクロマトグラフィー(溶出液; ジクロロメタン:メタノール=7:1 v/v)にて精製、集めたものにエーテルを加えて結晶化し、析出した固体を濾取した(0.30 g, 収率16.7%)。

IR (KBr): 3150, 2900, 2850, 1590, 1550, 1500, 1080 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 9.10–8.90 (1H, brs), 8.57–8.50 (2H, s+d), 7.99 (1H, s), 7.98–7.85 (1H, brs), 7.55 (1H, d, J=5.3Hz), 7.48 (1H, s), 7.11 (1H, s), 4.20–3.80 (1H, brs), 2.00–1.00 (10H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 181.37, 152.54, 148.49, 140.48, 136.59, 129.34, 128.17, 119.04, 118.55, 52.81, 31.71, 25.02, 24.45

#### 【0039】参考例14

##### (a) 4-フェニルアミノ-3-ニトロピリジン

1, 4-ジオキササン10mlに4-クロロ-3-ニトロピリジン(1.50 g, 9.46mmol)とアニリン(2.0ml, 21.9mmol)を溶解し、トリエチルアミン2mlを加えて80–90°Cにて2時間反応後溶媒を減圧留去し、残渣にヘキサン10mlを加えて洗いデカンテーションで溶媒を除き、更にエーテル10mlでも同様にした。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ヘキサン:酢酸エチル=2:1 v/v)で精製し、黄色固体を得た(1.41 g, 収率68.8%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 9.84 (1H, brs), 9.10 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=6.2Hz), 7.55–7.28 (5H, m), 6.88 (1H, d, J=6.2Hz)

##### 【0040】(b) 3-アミノ-4-フェニルアミノピリジン

エタノール15mlとジクロロメタン10mlの混合溶媒に、4-フェニルアミノ-3-ニトロピリジン(1.40 g, 6.51mmol)を溶解し、窒素置換したのち10%パラジウム-炭素0.10gを加えて水素に置換したのち室温下1晩攪拌水素添加した。パラジウム-炭素を濾過して除き、エタノールで洗浄、濾液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ジクロロメタン:メタノール=2:1 v/v)で精製し、淡茶色固体を得た(1.07 g, 収率88.7%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 7.89 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=5.4Hz), 7.58 (1H, brs), 7.35–6.89 (6H, m), 5.20–4.70 (2H, brs)

##### 【0041】(c) N-(4-フェニルアミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア

3-アミノ-4-フェニルアミノピリジン(1.00 g, 5.40mmol)をDMF 6mlに溶解し、シクロヘキシルイソチ

オシアネート(1.0ml, 6.8mmol)を加えた。徐々に温度を上げ、60°Cで1.5時間反応させたのち更にシクロヘキシルイソチオシアネート(0.5ml, 3.4mmol)を加え、60°Cで1.5時間反応させた。溶媒を減圧留去したのち残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)にて精製し、目的物を含む画分をメタノール-ジクロロメタン-エーテルより再結晶し白色固体を得た(1.23 g, 収率69.8%)。

m.p. 179–182°C (分解)

IR (KBr): 3150, 2900, 2850, 1590, 1500 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.80–8.70 (1H, brs), 8.30–8.15 (1H, brs), 8.04 (1H, d, J=5.6Hz), 7.90 (1H, s), 7.80–7.55 (1H, brs), 7.45–6.90 (6H, m), 4.20–3.90 (1H, brs), 2.10–1.10 (10H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 180.57, 149.17, 147.05, 146.08, 140.37, 129.15, 123.35, 122.84, 120.98, 108.50, 52.71, 31.90, 25.13, 24.53

##### 【0042】(d) N-(4-フェニルアミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア塩酸塩

N-(4-フェニルアミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア(1.13 g, 3.46mmol)をエタノール50mlに溶解し、1.2規定塩化水素-エタノール(3.0 ml, 3.6mmol)を加えたのち溶媒を留去、残渣にエーテルを加えて固化しエーテルをデカンテーションで除き固体を乾燥して白色固体を得た(1.04 g, 収率82.8%)。

IR (KBr): 3300, 2900, 1640, 1590, 1560, 1510 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 15.4–13.1 (1H, brs), 9.93 (1H, brs), 9.87 (1H, brs), 8.70 (1H, s), 8.57 (1H, brd, J=7.7Hz), 8.14 (1H, d, J=7.0Hz), 7.60–7.25 (5H, m), 7.05 (1H, d, J=6.9Hz), 4.20–4.00 (1H, brs), 2.10–1.10 (10H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 180.70, 152.27, 138.10, 137.47, 137.07, 129.64, 126.58, 124.40, 123.23, 106.97, 52.49, 31.69, 25.16, 24.18

#### 【0043】参考例15

##### (a) 4-ピロリジン-1-イル-3-ニトロピリジン

1, 4-ジオキササン15mlに4-クロロ-3-ニトロピリジン(2.02 g, 12.7mmol)を懸濁し、氷浴で少し冷却したのちピロリジン(2.1ml, 25.3mmol)を滴下した。室温に戻し30分攪拌後溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)で精製し、黄色固体を得た(2.34 g, 収率95.4%)。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8.72 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=6.2Hz), 6.70 (1H, d, J=6.2Hz), 3.40–3.20 (4H, m), 2.10–1.95 (4H, m)

##### 【0044】(b) 3-アミノ-4-ピロリジン-1-イルピリジン

1, 4-ジオキササン40mlに4-ピロリジン-1-イル-



3-ニトロピリジン (2.10 g, 10.9mmol) を溶解し、窒素置換したのち10%パラジウム-炭素0.42 gを加えて水素に置換したのち室温下1晩攪拌水素添加した。パラジウム-炭素を濾過して除き、1, 4-ジオキサンで洗浄、濾液を濃縮し、茶色液体を得た (1.61 g, 収率90.7%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 7.80 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=5.2Hz), 6.53 (1H, d, J=5.3Hz), 4.70-4.20 (2H, brs), 3.30-3.10 (4H, m), 2.00-1.75 (4H, m)

【0045】(c) N-(4-ピロリジン-1-イル-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア  
3-アミノ-4-ピロリジン-1-イルピリジン (1.55 g, 5.40mmol) をジクロロメタン10mlに溶解し、シクロヘキシルイソチオシアネート (2.6ml, 18.3mmol) を加えた。固体が析出したのでDMF 2mlを加えて溶解し、更にトリエチルアミン2mlを加えて室温下3日反応させた。溶媒を減圧留去したのち残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ジクロロメタン: メタノール=10:1-8:1 v/v) にて精製、集めた固体をジクロロメタンより再結晶し淡黄色固体を得た (1.21 g, 収率41.8%)。

IR (KBr): 3150, 2950, 2850, 1600, 1510 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 9.00-8.60 (1H, brs), 7.97 (1H, d, J=5.8Hz), 7.86 (1H, s), 7.40-6.80 (1H, brs), 6.51 (1H, d, J=5.9Hz), 4.25-3.90 (1H, brs), ca.3.4 (4H), 2.10-1.00 (14H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 181.20, 151.44, 149.78, 147.66, 119.34, 109.08, 52.65, 48.39, 32.00, 25.07, 24.56

【0046】参考例16

(a) 3-ニトロ-4-アミノピリジン

3-ニトロ-4-クロロピリジン (5g, 31.5mmol) と酢酸アンモニウム26 gを混合し、130~140°Cで3時間加熱した。放冷後、濃アンモニア水でpH10に調整し、析出した粉末を濾取して目的物を得た (2.6 g, 収率59%)。

(b) 3-ニトロ-4-アセチルアミノピリジン

上記(a)のアミノ体 (1.2 g, 8.63mmol) をピリジン6ml中に懸濁させた後に氷冷下でアセチルクロリド (0.65ml, 8.63mmol) を徐々に加えた。室温で24時間反応後に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール=50:1) にて精製し、目的物を得た (1.12 g, 収率72%)。

IR (KBr): 3350, 1720, 1600, 1350 $\text{cm}^{-1}$

(c) 3-アミノ-4-アセチルアミノピリジン

上記(b)のアセチルアミド体1 gのエタノール溶液40ml中に10%パラジウム-炭素200mgを加え、水素雰囲気下で室温、24時間反応させた。パラジウム-炭素を濾去後に溶媒を留去し、目的物を得た (900mg)。

IR (KBr): 3300, 1695 $\text{cm}^{-1}$

【0047】(d) N-シクロヘキシル-N'-(4-アセチルアミノ-3-ピリジル)チオウレア

上記(c)のアセチルアミノ体 (0.9 g, 5.95mmol) のピリジン溶液10ml中にシクロヘキシルイソチオシアネート (0.84ml, 5.95mmol) を加え、室温で48時間、50~60°Cで14時間反応させた。溶媒留去し、残渣をメタノールで洗浄して目的物を得た (1 g, 収率57%)。

IR (KBr): 3200, 2850, 1680 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 9.61 (1H, b s), 8.61 (1H, bs), 8.48 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=5.4Hz), 7.97 (1H, d, J=5.2Hz), 7.79 (1H, d, J=5.4Hz), 4.07 (1H, m), 2.13 (3H, s), 1.96-1.92 (2H, m), 1.70-1.57 (3H, m), 1.34-1.17 (5H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 180.67 (s), 169.32 (s), 149.73 (d), 146.46 (d), 140.12 (s), 126.54 (s), 116.06 (d), 52.89 (d), 31.84 (t), 25.12 (t), 24.56 (t), 23.93 (q)

【0048】参考例17

N-シクロヘキシル-N'-(4-ベンゾイルアミノ-3-ピリジル)チオウレア

ベンゾイルクロリドを用い、参考例16に準じて標記化合物を得た。

IR (KBr): 3200, 2900, 1650 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 9.89 (1H, b s), 8.85 (1H, bs), 8.52 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=5.4Hz), 8.15 (1H, bs), 7.95 (2H, d, J=6.9Hz), 7.85 (1H, d, J=5.4Hz), 7.68-7.51 (3H, m), 4.10 (1H, bs), 1.92 (2H, m), 1.67-1.55 (3H, m), 1.33-1.21 (5H, m),  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 180.48 (s), 165.34 (s), 149.42 (d), 147.18 (d), 140.54 (s), 133.62 (s), 132.29 (d), 128.56 (d), 127.56 (d), 117.08 (d), 52.90 (d), 31.76 (t), 25.05 (t), 24.47 (t)

【0049】参考例18

N-(2-アミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア

2, 3-ジアミノピリジン (1.00 g, 9.16mmol) をピリジン5mlに溶解し、シクロヘキシルイソチオシアネート (4.2ml, 29.6mmol) を加えた。室温下、4日反応したのちピリジンを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール=10:1 v/v) にて精製した。さらにエタノール-エーテル-ヘキサンより再結晶し白色結晶の目的物を得た (1.06 g, 収率46.2%)。

m.p. 159-160°C (分解)

IR (KBr): 3350, 3250, 3100, 2900, 2850, 1630, 1520, 1500, 1460 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.50 (1H, brs), 8.00 (1H, dd, J=5.0, 1.7Hz), 7.36 (1H, dd, J=7.6, 1.

6Hz), 6.68 (1H, dd, J=7.6, 5.0Hz), 5.70-5.55 (1H, brd), 5.50-4.90 (2H, brs), 4.33-4.10 (1H, brt), 2.10-0.95 (10H, m)

$^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 179.30, 155.68, 148.11, 136.62, 116.14, 114.28, 53.99, 32.46, 25.22, 24.62

【0050】3, 5-ジアミノピリジン(参考例19)及び2, 5-ジアミノピリジン(参考例20)を用い、参考例18の方法に準じて下記の化合物の合成を行った。

参考例19

N-(5-アミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア

m.p. 114-116°C

IR (KBr): 3600-3000, 2900, 2850, 1600cm<sup>-1</sup>

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.0-2.0 (10H, m), 3.9-4.2 (1H, m), 5.31 (2H, brs), 7.21 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.68 (1H, s), 9.19 (1H, s)

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 24.5, 25.1, 31.8, 52.1, 114.0, 131.7, 136.4, 144.6, 179.3

【0051】参考例20

N-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルチオウレア

m.p. 147-149°C

IR (KBr): 3500-3000, 2900, 2850, 1630, 1600cm<sup>-1</sup>

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.0-2.0 (10H, m), 3.40 (1H, brs), 4.05 (1H, brs), 5.80 (2H, brs), 6.41 (1H, d, J=8.0Hz), 7.30 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.0Hz), 7.74 (1H, d, J=2.0Hz), 8.85 (1H, brs)

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 24.5, 25.1, 31.9, 52.3, 107.2, 125.1, 135.4, 144.4, 157.3, 180.4

【0052】参考例21

N-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-1, 2, 2-トリメチルプロピルチオウレア

2, 5-ジアミノピリジンをを用い、参考例8に準じて標記化合物の合成を行った。

IR (KBr): 3300, 2950, 1500cm<sup>-1</sup>

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0.85 (9H, s), 1.08 (3H, d, J=6.7Hz), 4.39 (1H, m), 4.80 (2H, brs), 5.55 (1H, d, J=9.3Hz), 6.55 (1H, d, J=8.6Hz), 7.25-7.40 (1H, m), 7.73 (1H, brs), 7.95 (1H, d, J=2.6Hz)

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 15.3 (q), 26.3 (q), 34.3 (s), 57.2 (d), 107.2 (d), 125.2 (s), 135.4 (d), 144.3 (d), 157.3 (s), 181.6 (s)

【0053】参考例22

(a) S-メチル-N-(4-アミノ-3-ピリジル)-N'-シアノイソチオウレア

3, 4-ジアミノピリジン(4g, 36.6mmol)を無水ピリジン100mlに懸濁させた。この中にS, S'-ジメチル-N-シアノジチオイミノカーボネート(8.0g, 55.0mmol)を加え、室温で4日間かきまぜた。反応混合物は生じた粉末を濾取しエーテル100mlで洗浄を行い粗結晶を得た。精製は再結晶により行い(メタノール-エーテル)、白色粉末として目的物(1.91g, 収率58%)を得た。また、濾液を減圧濃縮し残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶出液; クロロホルム: メタノール=4: 1)により精製することにより目的物を得た(2.8g, 通算収率95%)。

【0054】(b) N'-シアノ-N-(4-アミノ-3-ピリジル)-N-シクロヘキシルグアニジン

(a)で得られたメチルチオ体(2.0g, 9.65mmol)にシクロヘキシルアミン15mlを加え、室温で6時間撹拌した後、70°Cに加熱し更に24時間撹拌した。反応混合物は過剰のシクロヘキシルアミンを減圧留去した後、残渣を再結晶(メタノール: エーテル)にて精製し、白色粉末として目的物(1.4g, 収率56%)を得た。さらに、メタノール-エーテルで再結晶した。

IR (KBr): 3300, 3150, 2900, 2190, 1630cm<sup>-1</sup>

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 8.22 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=5.5Hz), 7.84 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=5.5Hz), 5.19 (2H, s), 3.59 (1H, m), 1.06-1.80 (10H, m)

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 157.68, 150.66, 148.69, 147.57, 117.94, 117.41, 109.66, 50.45, 32.10, 24.96, 24.69

【0055】参考例23

(a) 4-アミノ-3-(1-メチルチオ-2-ニトロエチルアミノ)ピリジン

3, 4-ジアミノピリジン(6.00g, 55.0mmol)と1, 1-ビス(メチルチオ)-2-ニトロエチレン(10.0g, 60.5mmol)をDMF60ml及びトリエチルアミン10mlに溶解し、70°Cで5時間反応させた。溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム: メタノール=2: 1 v/v)にて精製し、目的物を得た(1.63g, 収率13.1%)。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 8.00-7.87 (1H, brd), 7.75-7.85 (1H, brs), 6.60-6.85 (3H, brs+d), 6.53 (1H, s), 2.35 (3H, s)

【0056】(b) 4-アミノ-3-(1-シクロヘキシルアミノ-2-ニトロエチルアミノ)ピリジン

上記(a)で得られた化合物(1.60g, 7.70mmol)とシクロヘキシルアミン(8.0ml, 69.9mmol)を80°Cで2時間加熱したのち過剰のアミンを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム: メ

タノール=2:1 v/v)にて精製した(粗生成物1.0 g)。これをHPLC(カラム;旭化成ODP-90, 検出;254nm, 溶媒;水:メタノール=50:50からメタノール)により精製し、目的物(黄色固体, 180mg, 収率9.1%)を得た。

IR (KBr): 3400, 3200, 2900, 1600, 1540, 1390  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 10.50-10.0 (1H, brs), 9.00-8.40 (1H, brs), 7.98 (1H, d, J=5.6Hz), 7.89 (1H, s), 6.66 (1H, d, J=5.6Hz), 6.34-6.14 (2H, brs), 5.88-5.68 (1H, brs), 3.85-3.65 (1H, brs), 2.10-1.15 (10H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 155.78, 151.38, 148.97, 148.37, 117.16, 109.41, 97.84, 49.12, 32.12, 24.83, 23.95

#### 【0057】参考例24

N'-シアノ-N-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-シクロヘキシルグアニジン

2, 5-ジアミノピリジンを用い、参考例22に準じて標記化合物の合成を行った。

やまぶき色結晶

m.p. 194-196°C

IR (KBr): 3600-3000, 2900, 2850, 2150, 1590  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.0-2.0 (10H, m), 3.4-3.8 (1H, m), 5.93 (2H, brs), 6.42 (1H, d, J=8.0Hz), 6.53 (1H, d, J=8.0Hz), 7.19 (1H, dd, J=1.0Hz, 8.0Hz), 7.70 (1H, d, J=1.0Hz), 8.30 (1H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 24.8, 25.0, 32.1, 50.4, 107.8, 117.9, 122.8, 135.6, 145.2, 158.0

#### 【0058】参考例25

N'-シアノ-N-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)グアニジン

1, 2, 2-トリメチルプロピルアミンを用い、参考例22に準じて標記化合物の合成を行った。

橙色結晶

m.p. 175-177°C

IR (KBr): 3600-3000, 2950, 2150, 1600  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.84 (9H, s), 1.01 (3H, d, J=6.0Hz), 3.6-3.9 (1H, m), 5.96 (2H, s), 6.10 (1H, d, J=10.0Hz), 6.43 (1H, d, J=8.0Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.0Hz), 7.73 (1H, d, J=2.0Hz), 8.55 (1H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 15.4, 26.1, 34.7, 55.0, 107.8, 117.2, 122.6, 135.4, 145.0, 158.0, 158.6

#### 【0059】参考例26

(a) 3-ニトロ-6-ピリジルカルボニトリル

3-ニトロ-6-プロムピリジン(5.62 g, 27.7mmol)、CuCN(3.32 g, 35.7mmol)及びDMF 6mlと混合し、100-110°Cで2時間反応させた。室温に冷却後、塩化メチレンを加えて攪拌後に塩化メチレンを回収した。セライト過後に母液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:3)で精製し、黄色固体を得た(2.74 g, 収率66%)。

(b) 3-アミノ-6-ピリジルカルボニトリル

上記(a)で得られたニトロピリジン体1.01 gをジオキサン10mlに溶解し、10%パラジウム-炭素0.5 gを加えて水素雰囲気下に室温で激しく攪拌した。パラジウム-炭素をセライト過し、エタノールで洗浄後に母液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:3)で精製し、淡褐色固体を得た(0.71 g, 収率88%)。

【0060】(c) 3-イソチオシアネート-6-ピリジルカルボニトリル

上記(b)で得られたアミノピリジン体(0.22 g, 1.85mmol)をトルエン10mlに懸濁し、チオホスゲン(0.16ml, 2.1mmol)を加えて1時間還流した。トルエンを留去し塩化メチレンで抽出した画分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製した(80mg, 収率27%)。

(d) N-(6-シアノ-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

上記(c)で得られたイソチオシアネート体(80mg, 0.5mmol)を塩化メチレン1mlに溶解し、1, 2, 2-トリメチルプロピルアミン(0.15ml, 1.12mmol)を加えて室温で数分間反応させた後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製した(白色固体, 0.13g, 収率99%)。

m.p. 146.0-148.0°C

IR (KBr): 3250, 3100, 2950, 2200, 1520  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 9.97 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=2.4Hz), 8.56 (1H, dd, J=8.6, 2.5Hz), 7.99 (1H, d, J=9.2Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8Hz), 4.40-4.20 (1H, m), 1.08 (3H, d, J=6.7Hz), 0.93 (9H, s)

#### 【0061】参考例27

(a) 3-アミノ-6-ピリジンカルボキシアミド

3-アミノ-6-ピリジンカルボニトリル0.45 gとメタノール-3N水酸化ナトリウム-35%過酸化水素水(2:3:1) 5mlを混合し、室温で30分間攪拌後に水5mlを加えて析出固体を濾取した。水及びアセトンで洗浄後に白色固体を乾燥した(0.29 g, 56%)。

(b) N-(6-カルバモイル-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

上記(a)で得られたカルボキシアミド体(0.37 g, 27mmol)と1, 2, 2-トリメチルプロピルイソチオシアネ

ート(1.15g, 8.03mmol)をDMF 2mlに加え、80-90℃で2晩反応させた。DMFを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム:メタノール=13:1)にて精製し、メタノール-エーテルより再結晶した(0.4g, 収率53%)。

白色固体

m.p. 197-199℃

IR (KBr): 3200, 2900, 1690, 1530 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 9.77 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=2.3Hz), 8.32 (1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.97 (2H, d+s, J=8.4Hz), 7.82 (1H, d, J=9.2Hz), 7.51 (1H, s), 4.45-4.25 (1H, m), 1.08 (3H, d, J=6.7Hz), 0.94 (9H, s)

#### 【0062】参考例28

##### (a) 3-ニトロ-6-メチルアミノピリジン

30%のメチルアミンのエタノール溶液10ml中に3-ニトロ-6-クロロピリジン(5g, 31.5mmol)を加え、室温で5分間反応後に、再結晶(クロロホルム-ヘキサン)し、目的物を得た(黄色粗結晶、収率4.92g)。

##### (b) 3-アミノ-6-メチルアミノピリジン

上記(a)で得られたメチルアミノ体4gのエタノール溶液40ml中に酸化白金400mgを加え、水素雰囲気下で室温、15時間反応後に、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム、次いでクロロホルム:メタノール=20:1)にて精製し、目的物を得た(茶色結晶、320mg)。

#### 【0063】(c) N-(6-メチルアミノ-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

上記(b)で得られたアミノ体(300mg, 2.44mmol)のピリジン溶液1.5ml中に、1, 2, 2-トリメチルプロピルイソチオシアネート(523mg, 3.65mmol)を加え、室温で18時間撹拌した。析出した結晶を濾取し、ヘキサン、エーテルで洗浄後に乾燥し目的物を得た(330mg, 収率51%)。

白色結晶

m.p. 195-197℃

IR (KBr): 3600-3000, 2950, 1620 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ ppm: 0.85 (9H, s), 1.08 (3H, d, J=6.0Hz), 2.96 (3H, d, J=5.0Hz), 4.3-4.5 (1H, m), 4.9 (1H, brs), 5.58 (1H, d, J=6.0Hz), 6.44 (1H, d, J=9.0Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.0Hz, 9.0Hz), 7.43 (1H, brs), 7.99 (1H, d, J=2.0Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 15.4, 26.3, 28.2, 34.4, 57.2, 106.8, 124.9, 135.3, 144.1, 157.1, 181.7

【0064】アニリン(参考例29)、エチレンジアミン(参考例30)、ヒドロキシアチルアミン(参考例31)、イミダゾール(参考例32)、ピペリジン(参考例

33)を用い、参考例28に準じて下記化合物の合成を行った。

#### 参考例29

#### N-(6-フェニルアミノ-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

m.p. 168-170℃

IR (KBr): 3500-3100, 3020, 2950, 1600, 1530 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ ppm: 0.87 (9H, s), 1.09 (3H, d, J=6.0Hz), 4.3-4.6 (1H, m), 5.60 (1H, d, J=8.0Hz), 6.91 (1H, d, J=8.0Hz), 7.01 (1H, s), 7.3-7.5 (6H, m), 7.65 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=2.0Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 15.3, 26.3, 34.4, 57.2, 109.9, 117.6, 120.2, 127.8, 128.6, 134.9, 141.8, 142.8, 152.9, 181.4

#### 【0065】参考例30

#### N-[6-(2-アミノエチル)アミノ-3-ピリジル]-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

m.p. 138-140℃

IR (KBr): 3600-3000, 2950, 1615, 1530 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ ppm: 0.85 (9H, s), 1.08 (3H, d, J=6.0Hz), 2.97 (2H, t, J=6.0Hz), 3.3-3.5 (2H, m), 4.3-4.6 (1H, m), 5.27 (1H, brs), 5.56 (1H, d, J=8.0Hz), 6.46 (1H, d, J=9.0Hz), 7.28 (1H, dd, J=4.0, 9.0Hz), 7.52 (1H, brs), 7.97 (1H, d, J=4.0Hz)

#### 【0066】参考例31

#### N-[6-(2-ヒドロキシアチルアミノ)-3-ピリジル]-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

IR (KBr): 3200, 3080, 3000, 2920, 1520, 1480, 1190 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 0.89 (7H, s), 1.03 (3H, d, J=6.6Hz), 3.30 (2H, t, J=5.7Hz), 3.53 (2H, t, J=5.7Hz), 4.20-4.35 (1H, m), 4.60-4.75 (1H, br), 6.48 (1H, d, J=8.8Hz), 6.48 (1H, s), 7.13 (1H, d, J=8.1Hz), 7.38 (1H, dd, J=8.8, 2.1Hz), 7.81 (1H, d, J=2.1Hz), 9.00 (1H, s)

#### 【0067】参考例32

#### N-[6-(1-イミダゾリル)-3-ピリジル]-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

IR (KBr): 3400-3200, 2900, 1610, 1180 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 0.93 (9H, s), 1.07 (3H, d, J=6.7Hz), 4.25-4.40 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.73-7.77 (1H, brs), 7.75 (1H, d, J=8.7Hz), 7.90 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J=8.7, 2.5Hz), 8.47 (1H, s), 8.50 (1H, d, J=2.5Hz), 9.60 (1H, s)

## 【0068】参考例33

N-(6-ペピリジノ-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

m.p. 151-153°C

IR (KBr): 3600-3000, 2900, 1600, 1535cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.86 (9H, s), 1.08 (3H, d, J=6.0Hz), 1.66 (6H, brs), 3.57 (4H, br s), 4.3-4.6 (1H, m), 5.63 (1H, d, J=6.0Hz), 6.67 (1H, d, J=8.0Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.53 (1H, brs), 8.05 (1H, d, J=2.0Hz)

## 【0069】参考例34

(a) 2-ヒドラジノ-5-ニトロピリジン

2-クロロ-5-ニトロピリジン(5g, 31.5mmol)とヒドラジン(1.74g, 34.7mmol)をジオキサン60mlに溶解し室温にて16時間撹拌した。析出した黄色粉末(m.p. 198-208°C)を濾取し、塩酸塩として目的物を得た(502mg)。

(b) 6-(2-ト-ブトキシカルボニルヒドラジノ)-3-ニトロピリジン

2-ヒドラジノ-5-ニトロピリジン塩酸塩(1g, 5.3mmol)を、ジオキサン20ml、DMF 1ml及びトリエチルアミン2.5mlの混合溶媒中に懸濁し、撹拌しながらジ-ト-ブチルジカーボネート2.4mlを加えた。2時間反応液を還流し、終了後反応液を濾過した。濾液を減圧下溶媒留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=3:2)にて精製し、黄色粉末状(m.p. 132.5-134°C)の目的物1.27gを得た。

(c) 3-アミノ-6-(2-ト-ブトキシカルボニルヒドラジノ)ピリジン

6-(2-ト-ブトキシカルボニルヒドラジノ)-3-ニトロピリジン570mgのエタノール10ml溶液に、酸化白金57mgを加えた。水素雰囲気下室温にて1時間激しく撹拌した。終了後、反応液を濾過し、濾過物をエタノールでよく洗って、濾液と洗浄液を合わせて溶媒を留去し褐色粉末状の3-アミノ-6-(2-ト-ブトキシカルボニルヒドラジノ)ピリジン502mgを得た。

【0070】(d) N-[6-(2-ト-ブトキシカルボニルヒドラジノ)-3-ピリジル]-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

3-アミノ-6-(2-ト-ブトキシカルボニルヒドラジノ)ピリジン(500mg, 2.2mmol)及び1, 2, 2-トリメチルプロピルイソチオシアネート(351mg, 2.5mmol)をピリジン10mlに溶解し室温にて16時間撹拌した。終了後、減圧下溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:3)で精製し白色粉末状(m.p. 143-146°C)の目的物を得た。

IR (KBr): 3250, 2950, 1690, 1530cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.90 (9H, s),

1.04 (3H, d, J=6Hz), 1.42 (9H, s), 4.29 (1H, m), 6.48 (1H, d, J=8Hz), 7.28 (1H, brd), 7.58 (1H, dd, J=2Hz), 7.94 (1H, d, J=2.3Hz), 8.07 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.08 (1H, s)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 18.4 (q), 28.1 (q), 56.0 (q), 79.1 (d), 106.6 (d), 124.7 (d), 133.0 (d), 137.6 (s), 152.3 (s), 156.2 (s), 187.9 (s)

## 【0071】参考例35

N-(6-ヒドラジノ-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

N-(6-ト-ブトキシカルボニルヒドラジノ-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア(150mg, 0.41mmol)のエタノール(2ml)溶液に、室温にて、8.83N塩酸エタノール溶液3.5mlを加えた。室温で30分間撹拌後、氷浴中で30分間撹拌した。次いで氷浴中で30分間放置し、析出した青色粉末を濾取し、乾燥して目的物85mgを得た。

IR (KBr): 3200, 1690, 1600, 1540cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.92 (9H, s), 1.04 (3H, d, J=6.7Hz), 3.0-4.5 (1H, br), 4.26 (1H, q, J=6.7Hz), 6.85 (1H, d, J=9Hz), 7.85 (1H, dd, J=2.1, 9.0Hz), 8.07 (1H, d, J=8.6Hz), 8.27 (1H, s), 9.1-9.5 (1H, s), 10.07 (1H, s)

## 【0072】参考例36

ト-ブトキシカルボニルグリシンのN-ヒドロキシスクシンイミドエステルを用い、参考例34に準じて下記化合物を得た。

(a) N-[6-(2-ト-ブトキシカルボニルグリシルヒドラジノ)-3-ピリジル]-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

IR (KBr): 3400, 1680cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 9.75 (1H, s), 9.09 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=2.1Hz), 7.57 (1H, dd, J=2.0, 8.7Hz), 7.31 (1H, d, J=9.3Hz), 7.02 (1H, t), 6.57 (1H, d, J=8.8Hz), 4.28 (1H, m), 3.62 (2H, d, J=5.9Hz), 1.39 (9H, s), 1.04 (3H, d, J=6.6Hz), 0.90 (9H, s)

(b) N-[6-(2-グリシルヒドラジノ)-3-ピリジル]-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア塩酸塩

IR (KBr): 3400-3100, 1700cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 11.17 (1H, s), 10.74 (2H, s), 8.50 (1H, s), 8.47-8.39 (4H, m), 8.13 (1H, dd, J=2.1, 9.4Hz), 7.20 (1H, d, J=9.4Hz), 4.24 (1H, m), 3.86 (2H, d, J=5.3Hz), 1.05 (3H, d, J=6.7Hz), 0.93 (9H, s)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 180.71 (s), 166.78 (s), 150.16 (s), 141.16 (d), 129.47 (d), 127.87 (s), 110.87 (d), 57.39 (d), 39.50

(t), 34.28 (s), 26.34 (q), 15.18 (q)

【0073】参考例37

4-エトキシカルボニルピペラジンをを用い、参考例34に準じて下記化合物を得た。

(a) N-[6-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニル)-3-ビリジル]-N'-(1,2,2-トリメチルプロピル)チオウレア

IR (KBr): 3200, 1690 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 8.08 (1H, d, J=2.6Hz), 7.43 (1H, bs), 7.38 (1H, dd, J=2.6, 9.0Hz), 6.67 (1H, d, J=8.9Hz), 5.59 (1H, d, J=9.8Hz), 4.40 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0Hz), 3.60 (8H, s), 1.29 (3H, t, J=7.1Hz), 1.08 (3H, d, J=6.7Hz), 0.86 (9H, s)

(b) N-[6-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニル)-3-ビリジル]-N'-(1,2,2-トリメチルプロピル)チオウレア塩酸塩

IR (KBr): 3250, 1700 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 10.74 (1H, bs), 9.01 (1H, d, J=9.0Hz), 7.93 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=9.1Hz), 6.95 (1H, d, J=9.6Hz), 4.35 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.1Hz), 3.75 (8H, m), 1.30 (3H, t, J=7.1Hz), 1.17 (3H, d, J=6.7Hz), 1.01 (9H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 181.24 (s), 155.04 (s), 149.04 (s), 143.45 (d), 129.86 (s), 128.22 (d), 110.09 (d), 62.00 (t), 58.45 (d), 46.71 (t), 42.54 (t), 34.55 (s), 26.47 (q), 15.29 (q), 14.54 (q)

【0074】参考例38

(a) 2-アセチルアミノ-5-ニトロビリジン

2-アミノ-5-ニトロビリジン(4.0g, 28.8mmol)のジクロロメタン(15ml)溶液に、DMAP(176mg, 31.6mmol)、トリエチルアミン(4.41ml, 31.6mmol)及びアセチルクロリド(2.16ml, 31.6mmol)を順に加え室温下1時間攪拌した。その混合懸濁液に1M炭酸カリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムで抽出し(3回)乾燥し(硫酸マグネシウム)、溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム)に付し、クロロホルム-ヘキサンから再結晶を行い、肌色粉末の目的物(2.14g, 収率49%)を得た。

(b) 2-アセチルアミノ-5-アミノビリジン

2-アセチルアミノ-5-ニトロビリジン(1.0g, 5.52mmol)のエタノール(20ml)溶液に100mgの酸化白金を懸濁させ、水素雰囲気下、室温で1時間30分攪拌した。酸化白金をセライト汙過で除去し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルムのみからクロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、こげ茶粗結晶の目的物(170mg, 収率20%)を得た。

【0075】(c) N-(6-アセチルアミノ-3-ビリジル)-N'-(1,2,2-トリメチルプロピル)チオウレア

2-アセチルアミノ-5-アミノビリジン(150mg, 0.99mmol)のビリジン(1.5ml)溶液に1,2,2-トリメチルプロピルイソチオシアネート(213mg, 1.49mmol)を滴下し、室温下22時間、50°Cで5時間、更に室温下15時間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をクロロホルム-ヘキサンより再結晶し肌色粉末の目的物(232mg, 収率79%)を得た。

m.p. 197-199°C

IR (KBr): 3500-3000, 2950, 1670, 1590 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm: 0.92 (9H, s), 1.06 (3H, d, J=6.0Hz), 2.08 (3H, s), 4.32 (1H, m), 7.53 (1H, d, J=8.0Hz), 7.84 (1H, dd, J=1.0, 8.0Hz), 8.01 (1H, d, J=8.0Hz), 8.35 (1H, d, J=1.0Hz), 9.35 (1H, s), 10.42 (1H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm: 15.2, 23.7, 26.3, 34.3, 57.2, 112.6, 132.1, 133.2, 142.8, 148.2, 168.8, 181.0

【0076】参考例39

N-(6-ベンゾイルアミノ-3-ビリジル)-N'-(1,2,2-トリメチルプロピル)チオウレア

ベンゾイルクロリドを用い、参考例38に準じて標記化合物を得た。

m.p. 168-170°C

IR (KBr): 3600-3000, 2950, 1650, 1610 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 0.87 (9H, s), 1.01 (3H, d, J=6.0Hz), 4.25 (1H, brs), 7.3-7.6 (4H, m), 7.8-8.2 (4H, m), 8.41 (1H, s), 9.36 (1H, s), 10.68 (1H, s)

【0077】2-メチルプロピルイソチオシアネート

(参考例40)、1-ジメチルプロピルイソチオシアネート(参考例41)及びエキソ-2-ノルボルニルイソチオシアネート(参考例42)を用い、参考例38に準じて下記の化合物の合成を行った。

参考例40

N-(6-アミノ-3-ビリジル)-N'-(2-メチルプロピル)チオウレア

IR (KBr): 3300, 2950, 1550, 1350, 1280 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 0.88 (6H, d, J=6.7Hz), 1.90 (1H, d, hept, J=6.9, 6.7Hz), 3.43 (2H, dd, J=6.9, 5.7Hz), 4.70 (2H, brs), 5.73 (1H, brs), 6.55 (1H, dd, J=8.6, 0.6Hz), 7.32 (1H, dd, J=8.6, 2.6Hz), 7.49 (1H, brs), 7.97 (1H, d, J=2.6Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm: 20.1 (q), 27.5 (d), 51.4 (t), 107.5 (d), 124.7 (s), 135.7 (d), 144.8 (d), 157.6 (s), 181.8 (s)

【0078】参考例41

N-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-(1,1-ジメチルプロピル)チオウレア

IR (KBr): 3180, 2950, 1630, 1530, 1250, 1190  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.82 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.43 (6H, s), 1.90 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.76 (2H, brs), 5.56 (1H, brs), 6.54 (1H, dd,  $J=8.7\text{Hz}$ , 0.4Hz), 7.31 (1H, dd,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2.6Hz), 7.51 (1H, brs), 7.92 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.2 (q), 26.5 (q), 32.0 (d), 55.2 (s), 107.3 (d), 125.1 (s), 135.9 (d), 144.4 (d), 157.3 (s), 180.9 (s)

【0079】参考例42

N-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-(エキソ-2-ノルボルニル)チオウレア

IR (KBr): 3350, 2950, 1630, 1520, 1400, 1280  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.00-1.75 (8H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 3.70-4.05 (1H, m), 5.82 (2H, brs), 6.39 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, dd,  $J=8.8$ , 2.5Hz), 7.40 (1H, brs), 7.74 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 8.77 (1H, brs)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 26.0 (t), 27.9 (t), 35.1 (t), 38.9 (t), 35.2 (d), 41.7 (d), 56.8 (d), 107.1 (d), 125.4 (s), 135.5 (d), 144.5 (d), 157.3 (s), 180.9 (s)

【0080】参考例43

(a) N-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-(エキソ-2-ノルボルニル)カルボジイミド

参考例42のチオウレア体(2g, 7.62mmol)の塩化メチレン-エタノール(1:1, 100ml)溶液中に酸化第二水銀(4.95g, 27.9mmol)、硫黄(0.122g, 3.81mmol)を加え、室温で3日間攪拌した。酸化第二水銀、硫化第二水銀、硫黄をセライト上で濾過し、セライトは塩化メチレンで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせて溶媒留去し、目的物を得た(1.77g)。

(b) N-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン  
上記(a)のカルボジイミド体(1.743g, 7.63mmol)の塩化メチレン溶液20ml中にシアナミド(0.641g, 15.27mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン1滴を加え、室温で1日攪拌した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム-メタノール=10:1)にて精製後に再結晶(塩化メチレン-メタノール-エーテル)して目的物を得た(1.538g)。

白色粉末

m.p. 180-181°C

IR (KBr): 3300, 2900, 2150, 1585, 1490, 1375  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.00-1.70 (8H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 3.50-3.65 (1H, m), 5.92 (2H, brs), 6.41 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.45 (1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, dd,  $J=8.6$ , 2.6Hz), 7.70 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 8.44 (1H, brs)

【0081】参考例44

(a) N-[6-[3-(3-ベンジルオキシカルボニル-5-オキソ-4-オキサゾリジニル)プロピオニルアミノ]-3-ピリジル]-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン

N-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン922mgに、3-(S)-(3-ベンジルオキシカルボニル-5-オキソ-4-オキサゾリジニル)プロピオニルクロリド(1.06g, 3.41mmol)のDMF(1ml)溶液及びトリエチルアミン0.475mlのDMF(1ml)溶液を同時にゆっくりと滴下した。滴下終了後、室温にて16時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:メタノール:クロロホルム=1:20)にて精製し、目的物(394mg, 収率21.2%)を得た。

【0082】(b) N-[6-(ベンジルオキシカルボニル- $\gamma$ -L-グルタミルアミノ)-3-ピリジル]-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン

[6-[3-(3-ベンジルオキシカルボニル-5-オキソ-4-オキサゾリジニル)プロピオニルアミノ]-3-ピリジル]-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン(410mg, 0.76mmol)をTHF15mlに溶解し、室温にて攪拌しながら1N-水酸化ナトリウム溶液0.75mlを添加した。室温にて20分間攪拌し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:メタノール:クロロホルム=1:2)にて精製し、目的物(370mg, 収率92.3%)を得た。

【0083】(c) N-[6-( $\gamma$ -L-グルタミルアミノ)-3-ピリジル]-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン

N-[6-(ベンジルオキシカルボニル- $\gamma$ -L-グルタミルアミノ)-3-ピリジル]-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン(20mg, 0.0375mmol)及び水酸化リチウム4mgを水1mlに加え、十分に窒素置換した後、パラジウム-炭素を加えた。次いで、水素で置換した後、水素雰囲気下、室温で2時間激しく攪拌した。反応終了後、反応液を濾過し、濾過物をよく水洗し、濾液と洗液を合わせ、1N-塩酸にて中和した後、溶媒を留去した。残渣をHPLCにて精製し、白色粉末の目的物(6mg, 収率40%)を得た。

m.p. 200-204°C

IR (KBr): 3200, 2950, 2200, 1680  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 10.7 (1H, b r), 8.15 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, br), 7.60 (1H, dd,  $J=2.6, 8.9\text{Hz}$ ), 3.70 (1H, br), 3.27 (1H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 2.50 (2H, br), 2.21 (2H, br), 1.91 (2H, q,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.00-1.80 (8H, m)

【0084】参考例43で得られたN-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジンを原料として、下記参考例45から50の化合物を得た。

#### 参考例45

N-(6-L-アラニルアミノ-3-ピリジル)-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン

白色粉末

m.p. 154.0-158.0°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.15 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=8.9, 2.7\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.55-3.75 (1H, m), 3.51 (1H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.0-3.9 (2H, br), 2.15-2.30 (2H, m), 1.23 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.00-1.80 (8H, m)

#### 【0085】参考例46

N-(6-エトキシカルボニルアミノ-3-ピリジル)-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン塩酸塩

白色粉末

m.p. 144-145°C

IR (KBr): 3200, 2950, 2200, 1740 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 10.50 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 7.74 (2H, m), 7.18 (1H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.18 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.68 (1H, m), 2.24 (2H, m), 1.72-1.07 (8H, m), 1.26 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ )

#### 【0086】参考例47

N-(6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-ピリジル)-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン塩酸塩

白色粉末

m.p. 152-153°C

IR (KBr): 3200, 2950, 2200, 1720 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 10.76 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.21 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.82-7.71 (2H, m), 7.43 (5H, m), 7.27 (1H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 5.21 (2H, s), 3.70 (1H, m), 2.23 (2H, m), 1.72-1.08 (8H, m)

#### 【0087】参考例48

N-[6-(3-ヘキシルウレイド)-3-ピリジル]-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン

無色針状晶

m.p. 157-158°C

IR (KBr): 3400-3100, 2950, 2850, 2118, 1670, 1498 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 9.16 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.04 (1H, br), 8.00 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=2.5\text{Hz}, 8.9\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.61 (1H, br s), 3.17 (2H, q,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 2.22 (2H, br), 1.55-1.70 (1H, m), 1.00-1.55 (15H, m), 0.88 (3H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ )

#### 【0088】参考例49

(a) N-[6-(5-メチル-2-オキソ-2H-1,3-ジオキサール-4-イルメチルアミノ)-3-ピリジル]-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン

IR (KBr): 3250, 2900, 2200, 1800, 1720 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.50 (1H, s), 7.83 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, dd,  $J=2.4, 8.7\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.51 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, s), 4.29 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.56 (1H, m), 2.19 (2H, m), 2.15 (3H, s), 1.66-1.04 (8H, m)

【0089】(b) N-[6-(5-メチル-2-オキソ-2H-1,3-ジオキサール-4-イルメチルアミノ)-3-ピリジル]-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン塩酸塩

淡黄色粉末

m.p. 151-152°C

IR (KBr): 3200, 2900, 2150, 1800, 1730 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 9.07 (1H, s), 8.60 (1H, s), 7.94 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, d,  $J=2.0, 9.3\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 4.53 (2H, s), 3.65 (1H, m), 2.23 (2H, m), 2.19 (3H, s), 1.71-1.06 (8H, m)

#### 【0090】参考例50

N-[6-(2-オキソプロピルアミノ)-3-ピリジル]-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン

薄黄色晶

m.p. 117-119°C

IR (KBr): 3500, 3350, 3200, 3000, 2950, 2150, 1720, 1590, 1610 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.94 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, dd,  $J=2.0, 10.0\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, br s), 6.54 (1H, d,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 5.50 (1H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.43 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 4.29 (2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.55-3.7 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.15-2.25 (2H, m), 1.0-1.9 (8H, m)

#### 【0091】参考例51



(a) N-(6-メタンスルホニルアミノ-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)カルボジイミド

N-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア(1.26g, 5.29mmol)をTHF10mlに窒素雰囲気下で溶解し、氷冷下、この溶液にトリエチルアミン7.38ml及びメタンスルホンクロリド(0.41ml, 5.29mmol)を順次滴下した。滴下終了後、室温で1.5時間攪拌し、次いで水を加えた。反応液をクロロホルムで3回抽出し、抽出液を乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム:メタノール=100:1から10:1)で精製し、クロロホルム-エーテルから再結晶して目的物(210mg, 収率13%)を得た。

白色結晶

IR (KBr): 3600-3100, 3000, 2950, 2850, 2100  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.04 (1H, d, J=2.0Hz), 7.47 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 6.95 (1H, d, J=8.0Hz), 3.54 (1H, q, J=6.0Hz), 3.27 (3H, s), 1.25 (3H, d, J=6.0Hz), 0.92 (9H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 154.8, 145.8, 137.2, 133.0, 128.3, 113.1, 52.6, 41.5, 34.1, 26.1, 16.4

【0092】(b) N-(6-メタンスルホニルアミノ-3-ピリジル)-N'-シアノ-N''-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)グアニジン

N-(6-メタンスルホニルアミノ-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)カルボジイミド(121mg, 0.41mmol)のクロロホルム1ml溶液に、シアナミド(172mg, 4.1mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(711 $\mu$ l, 4.1mmol)を加え、室温で16時間攪拌し

た。不溶物を濾別し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルムからクロロホルム:メタノール=5:1)で精製し、クロロホルム-エーテルから再結晶し、目的物(97mg, 収率72%)を得た。

白色結晶

m.p. 164-166°C

IR (KBr): 3600-3000, 2990, 2290, 2200  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.94 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=2.0Hz), 7.58 (1H, dd, J=2.0, 7.0Hz), 6.95 (1H, d, J=7.0Hz), 6.73 (1H, d, J=8.0Hz), 3.7-3.95 (1H, m), 3.27 (3H, s), 1.06 (3H, d, J=6.0Hz), 0.88 (9H, s)

【0093】参考例52

N-(6-メチルチオ-3-ピリジル)-N'-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)チオウレア

白色粉末

m.p. 157.0-158.0°C

IR (KBr): 3220, 2950, 1530, 1465, 1140  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm: 8.36 (1H, d, J=2.5Hz), 7.83 (1H, brs), 7.41 (1H, dd, J=8.7, 2.5Hz), 7.25 (1H, dd, J=8.7, 0.5Hz), 5.60-5.85 (1H, brd), 4.25-4.55 (1H, m), 2.58 (3H, s), 1.11 (3H, d, J=6.7Hz), 0.89 (9H, s)

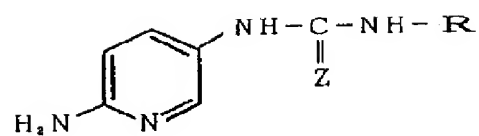
【0094】参考例53~84

参考例38の方法、並びに参考例1又は22の方法に準じて、表2~表6に示される化合物を合成した。得られた化合物の性状を表2~表6に示す。なお、表2~表6の化合物(R)の欄において「\*」マークは結合位置を示す(以下、同様)。

【0095】

【表2】

表2



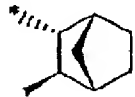
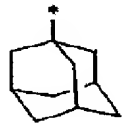
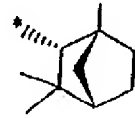

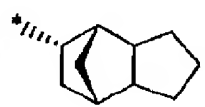
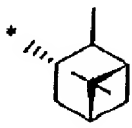
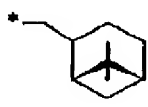
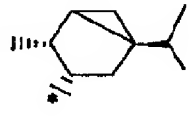
(A) Z = S

参考例 番 号	化合物 (R)	融点(℃)	性 状	比旋光度 $[\alpha]_D$ (濃度、溶媒)
53		178~180	赤褐色結晶	$[\alpha]^{20}_D = +16.7$ (c 0.2, MeOH)
54		174~180	淡桃色結晶	
55 (塩酸塩)		測定不能	淡茶色 アモルファス	
56		174~175.5	淡桃色結晶	
57		173~174	淡桃色結晶	

【0096】

【表3】

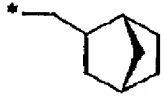
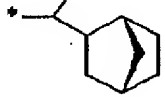
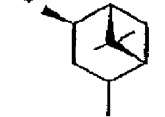
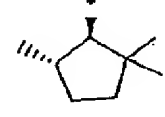
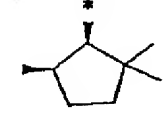
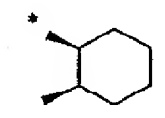
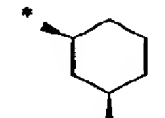
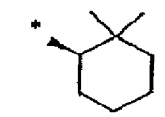
表3 (表2の続き)

58		138~140	白色結晶	
59		165~167	淡針状結晶	
60		112~114	灰色結晶	$[\alpha]^{25}_D = +15.5$ (c 0.2, MeOH)
61		152~154.5	淡褐色結晶	
62		153~154	無色透明 プリズム晶	
63		188~189	赤褐色結晶	
64		178~180	茶色結晶	$[\alpha]^{25}_D = -2.7$ (c 0.3, MeOH)
65 (母酸塩)		190(dec.)	茶色結晶	$[\alpha]^{25}_D = +7.0$ (c 0.2, MeOH)

【0097】

【表4】

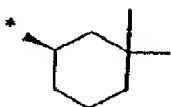
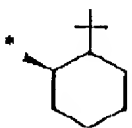
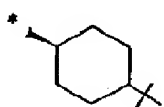
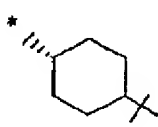
表4 (表2の続き)

66 (塩酸塩)		153~154	淡茶色粉末	
67		182~184	赤褐色結晶	
68 (塩酸塩)		206~207	茶褐色結晶	
69		187~188	灰褐色結晶	
70		171~172	桃色針状結晶	
71		142~143	淡茶色 板状結晶	
72		168~169	無色板状結晶	
73		90~92	紫色 アモルファス	

【0098】

【表5】

表5 (表2の続き)

74		109~110	紫色 アモルファス	
75		166~168	藤色結晶	
76 (シス体)		176~177.5	茶色針状結晶	
77 (トランス体)		194~196	白色粉末	

(B)  $Z = \text{NCN}$ 


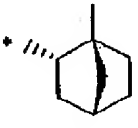
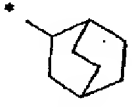
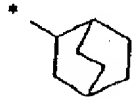
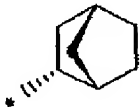
参考例 番 号	化合物 (R)	融点(℃)	性 状	比旋光度 $[\alpha]_D$ (濃度、溶媒)
78		188~190	白色針状結晶	
79		189~190	無色針状結晶	

表6 (表2の続き)

80		208.5-210	無色針状結晶	
81 (塩酸塩)		220-225 (分解)	白色粉末	
82	$-C(CH_3)_3$	220-221	薄赤色結晶	
83 (塩酸塩)	$-C(CH_3)_3$	213-217	白色結晶	
84		165-166 184-185	白色針状結晶	$[\alpha]^{25}_D = +12.0$ (c 0.5, MeOH)

## 【0100】参考例85

N-(6-アミノピリジン-1-オキシド-3-イル)-N'-シアノ-N''-(1,2,2-トリメチルプロピル)グアニジン

N-(6-アミノ-3-ピリジル)-N'-シアノ-N''-(1,2,2-トリメチルプロピル)グアニジン (1.757g, 6.749mmol) を塩化メチレン-メタノール混合溶媒(4:1, 25ml)に溶解し、氷冷下、m-クロロ過安息香酸(1.664g, 純度70%, 6.749mmol)を少しずつ加えた。氷冷下、2時間攪拌し、亜硫酸ナトリウム50mgを加え、10分間攪拌した。次いで、10%炭酸カリウム水溶液30mlを加え、クロロホルムで抽出し、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、さらにメタノール-塩化メチレン-エーテルから再結晶して、目的物(1.459g, 収率78.2%)を得た。

淡褐色粉末

m.p. 141.0-146.0°C

$^1H-NMR$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.78 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=2.2Hz), 6.98 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 6.77 (2H, s), 6.77 (1H, d, J=8.8Hz), 6.61

(1H, d, J=9.2Hz), 3.65-3.90 (1H, m), 1.01 (3H, d, J=6.8Hz), 0.85 (9H, s)

【0101】参考例85と同様にして、下記化合物を得た。

## 参考例86

N-(6-アミノピリジン-1-オキシド-3-イル)-N'-シアノ-N''-(エキソ-2-ノルボルニル)グアニジン

白色粉末

m.p. 156.0-160.0°C

$^1H-NMR$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.66 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=2.2Hz), 6.98 (1H, dd, J=8.9, 2.2Hz), 6.75 (1H, brs), 6.75 (1H, d, J=8.9Hz), 6.75 (2H, s), 3.45-3.65 (1H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 1.00-1.70 (8H, m)

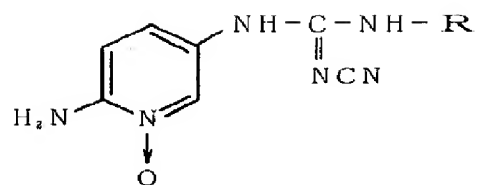
## 【0102】参考例87~89

参考例85と同様にして、表7に示される化合物を得た。

## 【0103】

【表7】

表 7



参考例 番 号	化合物 ( R )	融点(℃)	性 状
87		231-232 (分解)	乳白色粉末
88		155-161 (分解)	淡黄色 綿状結晶
89	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2$	231-232	白色粉末

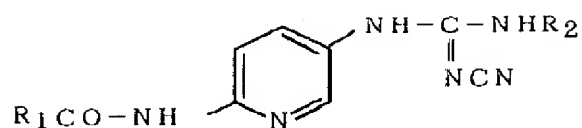
【0104】参考例90～95


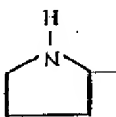



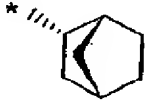
参考例44と同様にして、表8に示される化合物を得た。

【0105】

【表8】

表 8



参考例 番 号	化 合 物		融点(℃)	性 状
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		
90	NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		210-211 (分解)	無色板状結晶
91			123-126	
92	$(CH_2)_2CHCH(NH_2)-$		114-116	
93	$CH_2SCH_2CH_2CH(NH_2)-$		測定不能 (吸湿性)	淡黄色固体
94	$\begin{array}{c} NH_2 \\   \\ CH_2CH- \\ (S) \end{array}$	$-C(CH_3)_3$	164-167	白色粉末
95	$\begin{array}{c} NH_2 \\   \\ CH_2CH- \\ (S) \end{array}$		127-128	白色固体

【0106】

## 製剤例 1

## 錠剤

- |                            |         |
|----------------------------|---------|
| (1) 参考例 84 の化合物            | 10 mg   |
| (2) 直打用微粒 No. 209 (富士化学社製) | 46.6 mg |
| メタケイ酸アルミン酸マグネシウム           | 20%     |
| トウモロコシデンプン                 | 30%     |
| 乳糖                         | 50%     |
| (3) 結晶セルロース                | 24.0 mg |
| (4) カルボキシメチルセルロース・カルシウム    | 4.0 mg  |



## (5) ステアリン酸マグネシウム

(1)、(3)及び(4)はいずれも予め100メッシュの篩に通す。この(1)、(3)及び(4)と(2)をそれぞれ乾燥して一定含水率にまで下げた後、上記の重量割合で混合機を用いて混合する。全質均等にした混合末に(5)を添加して短時間(30秒)混合し、混合末を打錠(杵: 6.3mmφ、6.0mmR)して、1錠85mgの錠剤とし

## 製剤例2

## カプセル剤

(1) 参考例84の化合物

50g

(2) 乳糖

935g

(3) ステアリン酸マグネシウム

15g

上記成分をそれぞれ秤量した後、均一に混合し、混合粉体をハードゼラチンカプセルに200mgずつ充填し

## 製剤例3

## 注射剤

(1) 参考例84の化合物の塩酸塩

50mg

(2) ブドウ糖

100mg

(3) 生理食塩水

10ml

上記の混合液をメンブランフィルターで濾過後、再び除菌濾過を行い、その濾液を無菌的にバイアルに分注し、窒素ガスを充填して静脈内注射剤とした。

## 【0109】薬理試験

本発明の阻害剤の有用性を示すために、代表的な化合物の薬理試験結果を以下に示す。

## 試験例1

## 抗酸化作用

試験化合物の抗酸化作用はLDLの酸化に伴って生じるアポBの陰性電荷の増加に対する抑制効果(試験A)、アポBの分解や高分子化に対する抑制効果(試験B)及びラットマクロファージの泡沫化に対する抑制効果(試験C)によって検討した。LDLの酸化はリン酸緩衝液(PBS)中に、 $^{125}\text{I}$ でラベルしたヒトLDL(終濃度 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ )、終濃度 $20\mu\text{M}$ の $\text{CuSO}_4$ 、終濃度 $0\sim 10\text{mM}$ の試験化合物を添加し、 $37^\circ\text{C}$ で一晩インキュベートする方法をとった。その後、終濃度 $10\text{mM}$ のEDTAを加えて反応を終結させ、以下に示す各試験を行った。

## 【0110】試験A

LDL酸化に伴う陰性電荷の増加の抑制は、文献(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79, 1712-1716, 1982)に記載の方法を参考にして、アガロースゲル電気泳動で確認した。泳動には $0.02\%$ BSAを含む $0.5\%$ ゲルと $0.05\text{M}$ ベロナール緩衝液(常光社製)を用い、定電圧で泳動した。泳動終了後、ゲルを固定し、脱水乾燥後、オートラジオグラフィーを行った。酸化されたLDLは移動度が増加するので、非酸化LDLと同じ位置に泳動される場合の試験化合物の濃度を酸化阻害濃度とした。その結果を図1に示す。

## 【0111】試験B

0.4mg

た。この錠剤は、必要に応じて通常用いられる胃溶性フィルムコーティング剤(例えば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート)や食用性着色剤でコーティングしてもよい。

## 【0107】

た。

## 【0108】

LDL酸化に伴うアポBの分解や高分子化は、文献(J. Lipid Res., 28, 1466-1477, 1987)に記載の方法を参考にして、SDS-PAGEにおけるアポBバンドの消滅として確認した。SDS-PAGEは還元条件下で行い、第一化学社製の2-15%グラジェントゲルを用いた。泳動終了後、ゲルを固定し、乾燥後、オートラジオグラフィーを行った。非酸化LDLでは分子量 $200\text{kDa}$ に明白なアポBバンドが認められたが、酸化LDLではバンドが消滅し、高分子化又は低分子化が認められた。アポBバンドが確認できる試験化合物濃度を酸化阻害濃度とした。その結果を図1に示す。図1に示されるように、いずれの試験化合物も低濃度( $< 1\text{mM}$ )で優れた抗酸化作用を示した。

## 【0112】試験C

LDL酸化に伴うマクロファージの泡沫化は、文献(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78, 6499-6503, 1981)に記載の方法を参考にして、 $^{125}\text{I}$ ラベルしたLDLのマクロファージによる分解で求めた。マクロファージはラット腹腔中の付着性細胞を用いた。組織培養プレート中で、マクロファージを $1\text{ml}$ のダルベッコ変法MEM培地( $10\text{mM}$  HEPESと $0.1\%$ BSAを含む)と $10\mu\text{l}$ のLDL( $1\mu\text{g}$ に相当)と共に $37^\circ\text{C}$ でインキュベートし、一定時間経過後に培養上清 $200\mu\text{l}$ を採取した。ここに $100\mu\text{l}$ の $20\%$ トリクロロ酢酸を添加し、1時間氷冷した後、遠心し、上清中の放射性を測定した。また、細胞をSDSで溶解し、その蛋白量を測定した。結果は、蛋白量あたりの放射性で表示したが、酸化LDLでは上清に分解したLDLに由来する高い放射性が認められた。その結果を図2に示す。図2に示されるように、本発明の試験化合物は、カリウムチャンネル開口薬として知られているレボクロマカリムや

ピナシジルに比べて優れた抗酸化作用を示し、抗酸化剤として汎用されている $\alpha$ -トコフェロールと同等の効果を有することが明らかとなった。

#### 【0113】試験例2

##### 糖化蛋白変成物質生成阻害活性

文献(Agric. Biol. Chem., 52, 1451-1458, 1988)記載の方法に準じて、蛋白質の重合体形成の抑制をSDS-PAGEで分析する方法により糖化蛋白変成物質生成阻害活性を測定した。より具体的には、25mg/mlのリゾチームと250mg/mlの果糖並びに試験化合物を、防黴剤や蛋白質分解酵素阻害剤を含むリン酸緩衝液中で、37℃1ヵ月間インキュベートした。その後、SDS-PAGEを行い、リゾチーム2量体のバンドの濃さをイメージアナライザーで分析し、全リゾチーム中の2量体の比率を算出した。試験化合物添加時の2量体比率を非添加時の2量体比率と比較し、阻害率を算出した。阻害活性は、陽性対照化合物であるアミノグアニジン添加時の阻害率に対する試験化合物添加時の阻害率の相対比率(%)で表示した。その結果を表9に示す。表9に示されるように、本発明の試験化合物はいずれも高い糖化蛋白変成物質生成阻害活性を示した。

#### 【0114】

##### 【表9】

表9

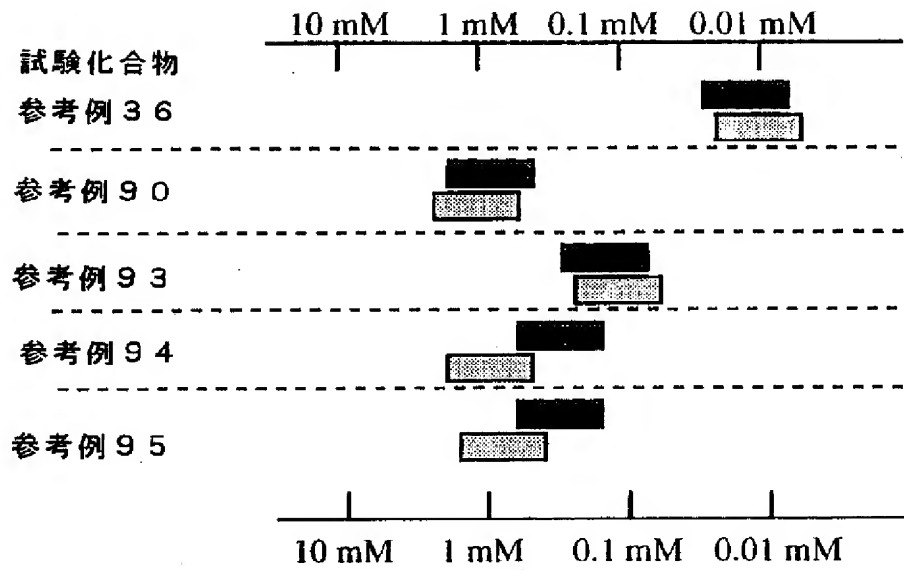
試験化合物 (参考例番号)	濃度 (mM)	阻害活性 (%)
23	10	89
36	10	125
41	10	37
42	10	38
78	10	45
87	10	38
90	5	94
93	5	101
94	5	122
95	5	101
比較例 ピナシジル	10	0

#### 【図面の簡単な説明】

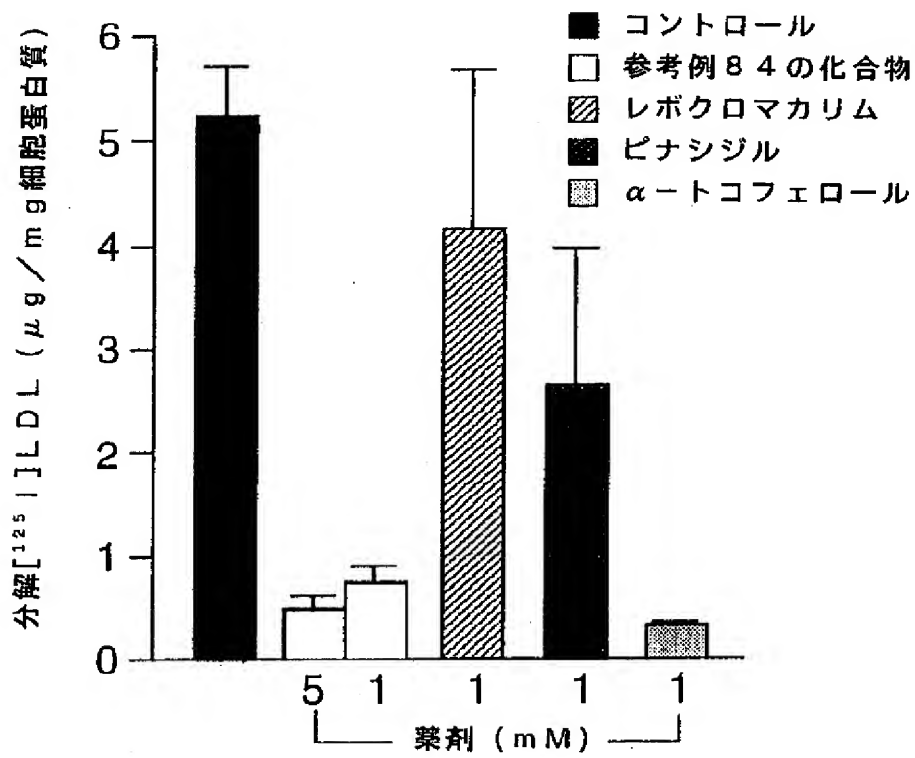
【図1】本発明の阻害剤の抗酸化作用(アポBの陰性荷電の増加抑制及びアポBの分解・高分子化抑制)を示す図である。なお、図中、上段がアポBの陰性荷電の増加抑制試験であり、下段がアポBの分解・高分子化抑制試験である。

【図2】本発明の阻害剤の抗酸化作用(マクロファージの泡沫化抑制)を示す図である。

【図1】



【図2】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C O 7 D 401/04	2 3 3			
401/12	2 0 7			
403/12	2 3 3			
// C O 7 D 213/75				
213/76				
213/77				
213/81				
213/84				
213/89				
(C O 7 D 401/04				
213:75				
233:56)				
(C O 7 D 401/12				
207:16				
213:75)				
(C O 7 D 403/12				
213:75				
317:36)				
(72)発明者 中村 憲史				
大阪府枚方市招提大谷二丁目25番1号 株				
式会社ミドリ十字中央研究所内				